



ARTIGO DE REVISÃO

Language and reading development in the brain today: neuromarkers and the case for prediction[☆]



Augusto Buchweitz

Faculdade de Letras, Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (Inscer), Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 4 de janeiro de 2016; aceito em 15 de fevereiro de 2016

KEYWORDS

Language development;
Brain imaging;
Prediction

Abstract

Objectives: The goal of this article is to provide an account of language development in the brain using the new information about brain function gleaned from cognitive neuroscience. By addressing the evidence obtained from non-invasive brain imaging in the light of prediction, this account goes beyond describing the association between language and specific brain areas to advocate the importance and possibility of predicting language outcomes using brain-imaging data. The goal is to address the current evidence about language development in the brain and the possibility of prediction of language outcomes.

Sources: Recent studies will be discussed in the light of the evidence generated for predicting language outcomes and using new methods of analysis of brain data.

Summary of the data: The present account of brain behavior will address: (1) the development of a hardwired brain circuit for spoken language; (2) the neural adaptation that follows reading instruction and fosters the “grafting” of visual processing areas of the brain onto the hardwired circuit of spoken language; and (3) the prediction of language development and the possibility of translational neuroscience.

Conclusions: Brain imaging has allowed for the identification of neural indices (neuromarkers) that reflect typical and atypical language development; the possibility of predicting risk for language disorders has emerged. A mandate to develop a bridge between neuroscience and health and cognition-related outcomes may pave the way for translational neuroscience.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.01.005>

[☆] Como citar este artigo: Buchweitz A. Language and reading development in the brain today: neuromarkers and the case for prediction. J Pediatr (Rio J). 2016;92(3 Suppl 1):S8–13.

E-mail: augusto.buchweitz@puccrs.br

PALAVRAS-CHAVE

Desenvolvimento da linguagem;
Imagem cerebral;
Predição

Desenvolvimento da linguagem e da leitura no cérebro atualmente: neuromarcadores e o caso de predição**Resumo**

Objetivos: Apresentar um relato sobre o desenvolvimento da linguagem no cérebro com as novas informações sobre função cerebral obtidas na neurociência cognitiva. Com o uso das evidências obtidas de imagens cerebrais não invasivas em face da predição, o relato vai além da descrição da associação entre linguagem e áreas específicas do cérebro e defende a importância e a possibilidade de prever os resultados de linguagem por meio de dados de imagens cerebrais. E tratar das evidências atuais sobre desenvolvimento da linguagem no cérebro e abordar a possibilidade de predição de resultados de linguagem.

Fontes: Estudos recentes serão discutidos em face das evidências geradas pela predição de resultados de linguagem e pelo uso de novos métodos de análise de dados cerebrais.

Resumo dos dados: Este relato de comportamento cerebral abordará: (1) o desenvolvimento de um circuito cerebral de linguagem falada; (2) a adaptação neural que segue a instrução da leitura e incentiva a "inserção" de áreas de processamento visual do cérebro no circuito de linguagem falada; e (3) a predição do desenvolvimento da linguagem e a possibilidade de uma neurociência translacional.

Conclusões: As imagens cerebrais permitiram a identificação de índices neurais (neuromarcadores) que refletem o desenvolvimento da linguagem típico e atípico; surge a possibilidade de prever o risco de disfunções de linguagem. A responsabilidade de desenvolver uma ligação entre neurociência e resultados relacionados à saúde e cognição pode abrir o caminho para a neurociência translacional.

© 2016 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Um dos principais desafios da neurociência é ser mais rápida e mais efetiva na produção de evidências que transformem as práticas de saúde e educação. As evidências produzidas por estudos neurocientíficos de marcadores neurais prometem contribuir para políticas de saúde e educação mais efetivas. Os obstáculos à predição a partir de dados cerebrais envolvem a produção de resultados mais generalizáveis e robustos; o estabelecimento de canais de comunicação com responsáveis pela tomada de decisões e profissionais da educação e saúde; e a abordagem de questões éticas que surgem dessas predições. Este trabalho foca em um tipo específico de evidência e em um objetivo específico: os dados cerebrais funcionais obtidos de imagens cerebrais não invasivas para prever resultados clínicos e de desenvolvimento. O objetivo é tratar da questão dos marcadores neurais (neuromarcadores) do desenvolvimento da linguagem e do aprendizado da leitura com as informações obtidas pela neurociência cognitiva. Estudos recentes serão discutidos em face das evidências geradas pela predição de resultados de linguagem e pelo uso de novos métodos de análise de dados cerebrais.

Com o advento das técnicas de imagem cerebral não invasivas, principalmente da ressonância magnética por imagem (RMI) e seus diversos procedimentos funcionais e estruturais, os estudos dos mecanismos cerebrais que servem de base para transtornos cognitivos e psiquiátricos se proliferaram.¹ Mais especificamente, estudos que usam a RMI funcional (RMIf) revelaram circuitos e mecanismos neurais específicos para aquisição da linguagem, disfunções de linguagem e processos relacionados à linguagem.²⁻⁴ O desenvolvimento

da linguagem mostrou-se favorável à investigação por procedimentos de RMI.

A pesquisa sobre os índices estruturais e funcionais do cérebro que predizem o resultado de linguagem⁵⁻¹¹ pode ser um meio eficaz de traduzir as novas evidências em aplicações.⁴⁻¹² Porém a influência da pesquisa fora da comunidade científica parece não cumprir a promessa.¹ A produção de modelos generalizáveis de resultados clínicos e educativos com base nesses índices (neuromarcadores) é uma possibilidade animadora para mudar a forma como as decisões relacionadas à saúde e à educação se beneficiam de imagens cerebrais. Uma análise recente¹³ defendeu a aplicação de medidas cerebrais na predição de resultados em diversas áreas, incluindo educação e aprendizagem; comportamentos relacionados à saúde e respostas a tratamentos; e recaída de vício em álcool, fumo e drogas. Foi definido que a predição gera modelos generalizáveis que identificam de forma efetiva os resultados em indivíduos fora de amostras; no interesse deste trabalho, isso significaria estabelecer neuromarcadores que podem ser aplicados a populações mais diversificadas fora dos estudos de imagens cerebrais com amostras menores.¹³ A predição, no sentido geral, é o exame definitivo de um neuromarcador após a aprovação no exame de predições confiáveis em uma mesma área e em uma amostra.

Medidas de imagens cerebrais não invasivas: RMIf

Este trabalho foca em evidências de investigações de desenvolvimento da linguagem por RMIf. Essa técnica identifica variações nos níveis de metabolismo e oxigênio no cérebro.^{14,15} Embora o aumento no metabolismo não seja

uma medida direta de atividade neural, o sinal dependente do nível de oxigênio no sangue (Bold) adquirido durante os procedimentos de fMRI reflete as respostas neurais: há uma correlação entre as descargas elétricas dos neurônios e o sinal Bold.^{16,17} Outros procedimentos de fMRI, como morfometria baseada em voxels, usada em investigações de índices do volume do córtex, ou imagem por tensor de difusão, usada em investigações das vias de matéria branca, são cada vez mais usados em estudos multimodais de processos, disfunções e desenvolvimento da linguagem.^{13,18-21} Outros métodos, como potenciais de eventos relacionados, também predisseram resultados de linguagem de maneira efetiva: potenciais de eventos relacionados neonatais (apenas 36 h após o nascimento) predisseram resultados de linguagem aos oito anos.²² As investigações multimodais fornecem resultados mais robustos e eliminam deficiências de diferentes procedimentos.²³ Uma discussão mais detalhada da investigação e dos métodos multimodais está além do escopo deste trabalho.

Desenvolvimento da linguagem falada: um processo resistente, seus marcos e o circuito cerebral

O desenvolvimento precoce da linguagem e o surgimento das habilidades de comunicação são fundamentais para o desenvolvimento de habilidades cognitivas e sociais.²⁴ O desenvolvimento da linguagem é um dos principais fatores associados ao desenvolvimento do capital mental; em outras palavras, o desenvolvimento garante que cada pessoa tenha a chance de atingir todo o seu potencial cognitivo e possa prosperar e crescer na sociedade moderna.²⁵

O Comitê de Integração das Ciências de Desenvolvimento na Primeira Infância dos Estados Unidos produziu um relatório com base em evidências sobre o desenvolvimento cerebral precoce e a linguagem, socialização e autocontrole. Nas palavras competentes do relatório: a linguagem falada é resistente, a alfabetização é frágil.²⁴ Esses dois aspectos principais do desenvolvimento da linguagem verbal e escrita, resistência e fragilidade, foram investigados em face das imagens cerebrais. Existem marcos de linguagem (marcadores comportamentais) associados a assinaturas neurais de linguagem. Os marcos são uma evidência que ajuda a estabelecer relações preditivas do comportamento cerebral com relação à linguagem.

A linguagem falada se desenvolve sem instrução. O processo do desenvolvimento acontece em quase todas as crianças, apesar de dificuldades econômicas e sociais e da falta de instrução (porém essas dificuldades influenciam aspectos qualitativos e quantitativos do desenvolvimento cognitivo e da linguagem).^{24,26-28} Os circuitos cerebrais que desenvolvem a linguagem falada são conectados no cérebro. Os componentes do circuito da linguagem estão associados a níveis de processos auditivos; os principais centros e processos incluem: (1) o córtex auditivo primário, que processa informações auditivas brutas; (2) os córtices temporal posterior e parietal inferior, que processam a organização sistemática dos sons das palavras; (3) o córtex temporal medial, associado ao significado das palavras; e (4) o córtex frontal inferior, que processa a estrutura da linguagem. Nas últimas duas décadas e meia, as imagens cerebrais não invasivas apresentaram evidências robustas e reprodutíveis dos circuitos cerebrais que desenvolvem a linguagem falada.

Vale mencionar que áreas específicas do cérebro envolvidas dependem da granularidade do processo de linguagem investigado.^{2,3,9,29,30}

Às vezes, ocorrem atrasos no desenvolvimento da linguagem verbal. A idade em que uma criança começa a falar é um marcador comportamental desse atraso. As crianças normalmente produzem suas primeiras palavras entre 10 e 15 meses. Um atraso na fala indica um desenvolvimento da linguagem atípico e é um dos indicadores de risco de uma disfunção na leitura.³¹⁻³³ Os marcos da linguagem, como a idade de início da fala, podem ser avaliados em termos de circuitos neurais típicos que se desenvolvem na criança.

Um estudo recente com falantes precoces e tardios identificou marcadores corticais e subcorticais de crianças que disseram suas primeiras palavras com 1,2 ano (precoces) em comparação com aquelas que disseram as primeiras palavras com 2,5 anos (tardias).³⁴ Além do melhor desempenho em testes de linguagem aos oito anos, os falantes precoces (também com oito anos) apresentaram mais ativação das estruturas do córtex associadas ao processamento de linguagem (por exemplo, o giro temporal superior) e das estruturas do subcórtex associadas ao aprendizado de sistemas baseados em regras (putâmen e tálamo); essas estruturas são a base do aprendizado de novas habilidades linguísticas.^{35,36} Marcos precoces, como dizer sentenças de 2-3 palavras, são fortes indicadores do resultado de linguagem e os efeitos residuais da idade de fala estão associados aos marcadores de desenvolvimento cerebral. A identificação de comportamentos precoces e o entendimento das consequências e das relações com o desenvolvimento cerebral abrem um caminho para a neurociência cognitiva informar intervenções precoces. As relações cérebro-comportamento ajudam a entender a interação típica entre processos psicológicos e biológicos e as peças biológicas ausentes no desenvolvimento atípico.

O desenvolvimento da linguagem falada é resistente e também consideravelmente semelhante entre os idiomas. Recentemente, um estudo de imagens cerebrais de quatro idiomas diferentes (espanhol, inglês, hebreu e chinês) mostrou a universalidade da rede de linguagem no cérebro.⁹ Em todos os idiomas, a rede frontal-temporal esquerda tradicional de áreas de linguagem foi ativada para a compreensão auditiva e houve sobreposição considerável. Esses achados são a base de futuros modelos de predição de resultados de linguagem em todas as culturas. Não há variação nas estruturas que desenvolvem a compreensão da fala, apesar das muitas características diferentes de idiomas falados. O estudo também mostrou uma assinatura cerebral comum na leitura dos quatro idiomas. Apesar das diferenças significativas nos sistemas de escrita (alfabético e ideográfico, por exemplo), a assinatura cerebral da leitura é em grande parte semelhante nos quatro idiomas; também é em grande parte restringida pelo sistema de processamento da fala.⁹ Estudos anteriores mostraram como os centros que se adaptam para processar a leitura são restringidos pelos centros conectados para a linguagem falada (obviamente, com a exceção dos centros de processamento visual). Assim que as crianças aprendem a ler, os centros de processamento da leitura são inseridos em uma rede de áreas de linguagem no lado esquerdo conectadas para a linguagem falada. Isso foi demonstrado com relação ao inglês e ao português, por exemplo.^{29,30} A [figura 1](#) mostra

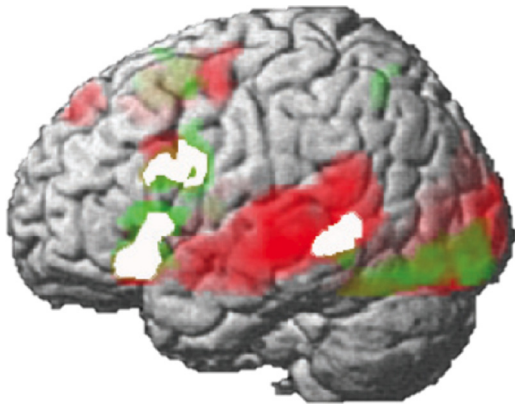


Figura 1 Rede frontoparietal esquerda de regiões de audição e leitura (vermelho: audição; verde: leitura; branco: sobreposição).

a sobreposição dos centros envolvidos no processamento de fala e leitura em português (adaptada de Buchweitz et al.).²⁹ Centros semelhantes foram identificados no estudo mencionado de quatro idiomas diferentes.

Com base na noção de que existe um circuito de linguagem e que o desenvolvimento da leitura dependente de instrução é restringido por esse circuito, é possível reformular essas informações em face da predição do resultado de linguagem. Sabendo que os centros biológicos subjacentes têm de se desenvolver e conhecendo as adaptações que seguem o aprendizado, é possível estabelecer um relato neural do desenvolvimento da linguagem falada e da leitura na estrutura da predição. Novamente, é óbvio o caso de intervenção precoce. Algumas das adaptações neurais no cérebro para a leitura são discutidas a seguir.

Desenvolvimento da leitura: um processo frágil e suas adaptações relacionadas no cérebro

Aprender a ler depende de instrução e altera sistematicamente o circuito visual humano e a forma como os sons da linguagem são processados. Os estudos dos efeitos da leitura mostram efeitos duradouros sobre o processamento das formas de palavras auditivas. Adultos analfabetos não conseguem excluir ou acrescentar sons de pseudopalavras (palavras que não existem, porém são formadas por estruturas regulares de consoantes e vogais).³⁷ As mudanças sistemáticas na função cerebral são possíveis candidatas a neuromarcadores de desenvolvimento da leitura normal e deficiente. Uma dessas mudanças foi identificada em adultos analfabetos: eles não processam palavras inventadas com os mesmos centros cerebrais que adultos alfabetizados³⁸ e têm dificuldade de repetir palavras inventadas e fazer associações de palavras com base no som.³⁹ Essas dificuldades são resultado de não terem aprendido os limites visuais das palavras e os limites sonoros correspondentes.

Uma das consequências de aprender a ler é a desaceleração da capacidade humana de reconhecer imagens-espelho (ao contrário das habilidades humanas naturais de espelhamento, aprender a ler significa “desaprender” a espelhar “b” e “d”, por exemplo).⁴⁰ Quando aprendemos a ler, um centro específico na região occipito-temporal se recicla; ela adapta sua função

original de processar faces e objetos para se especializar na identificação das formas visuais de palavras.⁴¹⁻⁴³ A ativação da região occipito-temporal em associação com a apresentação de letras e palavras é um marcador do desenvolvimento da leitura. Quanto mais uma criança aprende a ler, maior a ativação da região occipito-temporal em resposta ao processamento visual de palavras. A região específica que se adapta ao reconhecimento de letras e palavras foi chamada área da forma visual das palavras (VWFA).⁴³⁻⁴⁵ Em adultos analfabetos, a VWFA não se ilumina quando as palavras são apresentadas visualmente. Ela não se ativa para estímulos linguísticos visuais e para outros estímulos visuais de maneira diferente. Além disso, a ativação da região é modulada pelo momento em que se aprende a ler. A VWFA se ativa significativamente mais em pessoas que aprenderam a ler quando crianças do que em pessoas que só aprenderam a ler depois de adultos. Os diferentes níveis de ativação da VWFA estão relacionados à fluência de leitura.⁴⁴ A ativação da VWFA na infância é preditiva de resultados de leitura e um marcador de leitura fluente.^{6,42,45}

As vias do circuito visual humano e outros centros no cérebro se desenvolvem com a leitura. Duas vias, ou rotas, se desenvolvem paralelamente: a via dorsal, ou fonológica, e a ventral, ou léxica. A região temporoparietal esquerda é parte da via dorsal do cérebro que se desenvolve com a leitura. A via dorsal inclui as regiões temporoparietal esquerda e frontal inferior esquerda. O desenvolvimento da via dorsal está relacionado ao aprendizado de associações visuais e sonoras. Ao aprender a ler, devem-se aprender as regularidades da linguagem para associar códigos escritos a sons específicos.⁴³ As imagens cerebrais também revelaram que a ativação da via dorsal se desenvolve com a idade;⁴⁶ e que o componente temporoparietal da via é hipoativo em crianças disléxicas.^{33,47} É um circuito cerebral que se desenvolve com o aprendizado da leitura e não se desenvolve quando existem obstáculos à leitura fluente. Por sua vez, a via ventral se desenvolve com a fluência de leitura e o aprendizado de irregularidades da linguagem (como mais de um som possível para a mesma vogal).

As imagens cerebrais produziram evidências sobre os marcadores do desenvolvimento da leitura e a importância de instrução precoce de leitura. A questão já não é se as imagens cerebrais têm o potencial de informar práticas e gerar predições. Parece que a questão científica se trata de produzir evidências mais generalizáveis e reproduzir estudos com populações maiores; as questões políticas e éticas devem seguir as científicas. Uma promessa de predição dessas reside na interação entre as imagens cerebrais e os algoritmos de aprendizagem de máquina, brevemente discutidos a seguir. A [tabela 1](#) mostra estudos que identificaram marcadores neurais em associação com o desenvolvimento da leitura. A [figura 2](#) mostra uma renderização dos dois centros discutidos acima, as regiões occipito-temporal e temporoparietal.

Em suma, a neurociência cognitiva e as imagens cerebrais produziram evidências de relações entre o cérebro e o comportamento que servem de base para o desenvolvimento da linguagem típico e atípico. O desafio é como tornar as evidências mais confiáveis o ponto de informar políticas educacionais e de saúde. A aplicação de algoritmos de aprendizagem de máquina aos dados de imagens cerebrais em combinação com estudos de imagens cerebrais

Tabela 1 Regiões do cérebro associadas com o desenvolvimento da leitura

Região (hemisfério esquerdo)	Associação cérebro-comportamento	Referência
Occipito-temporal ^a	Reconhecimento de letras; adaptação do circuito visual para leitura.	6,9,40,43,45
Temporoparietal	Desenvolvimento da rota fonológica (associações letra-som)	33,44,47,48

^a Também conhecida como a “área da forma visual das palavras”.

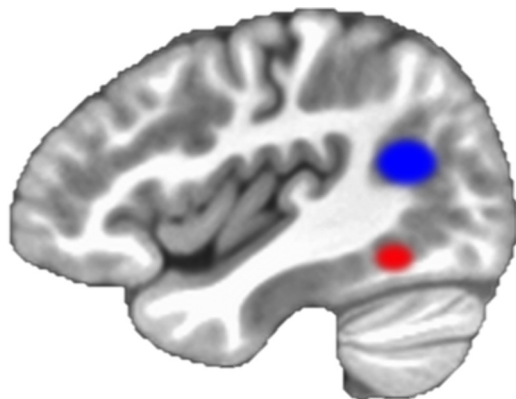


Figura 2 Área da forma visual das palavras (círculo vermelho) e região temporoparietal (círculo azul): marcadores cerebrais do desenvolvimento da leitura.

em grande escala é uma possibilidade animadora de alavancar informações e produzir mais políticas educacionais com base em evidências.

Uma responsabilidade para a neurociência: predição de resultados relacionados a saúde e educação

A aplicação de algoritmos de aprendizagem de máquina para identificar padrões na atividade humana está mudando a forma como o comportamento humano pode ser investigado e predito. Esses algoritmos identificam padrões em mensagens instantâneas, tráfego e consultas na internet relacionadas a saúde (por exemplo, a palavra “gripe”) que podem indicar sinais de alerta de possíveis epidemias.⁴⁸ Os avanços recentes no uso de algoritmos de aprendizagem de máquina tornaram possível a identificação confiável de estados cognitivos e transtornos psiquiátricos com dados de imagens cerebrais.^{49–53}

Os algoritmos de aprendizagem de máquina podem revelar padrões de atividade cerebral que podem ser testados em novos conjuntos de dados de imagens cerebrais para verificar a generalizabilidade; padrões associados a emoções humanas ou populações clínicas foram testados em conjuntos de dados de imagens cerebrais completamente novos.^{50,54} A aprendizagem de máquina foi aplicada para identificar autismo a partir de dados cerebrais,⁵⁰ estados cognitivos,^{49,51,54} padrões cerebrais de emoções⁵² e padrões cerebrais que mostrem quando novos conceitos são aprendidos.⁵⁵ O problema é como apoiar o maior uso de algoritmos de aprendizagem de máquina e do conhecimento na neurociência. A identificação de marcadores precoces de resultados relacionados à saúde e à cognição promete um efeito positivo sobre a qualidade de vida e o retorno sobre o investimento de financiamento público para ciência e serviços de saúde. Esses algoritmos podem ser usados para

testar se os marcadores neurais do desenvolvimento da linguagem e da leitura extrapolam para populações maiores e predizem resultados de linguagem. As evidências de imagens cerebrais estão acumulando e os algoritmos de inteligência artificial só tendem a melhorar. A educação e os serviços de saúde devem se beneficiar desses avanços.

Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

Referências

- Rosen BR, Savoy RL. fMRI at 20: has it changed the world? *Neuroimage*. 2012;62:1316–24.
- Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1191:62–88.
- Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*. 2000;12:1–47.
- Gabrieli JD. Dyslexia: a new synergy between education and cognitive neuroscience. *Science*. 2009;325:280–3.
- Pugh KR, Frost SJ, Rothman DL, Hoeft F, Del Tufo SN, Mason GF, et al. Glutamate and choline levels predict individual differences in reading ability in emergent readers. *J Neurosci*. 2014;34:4082–9.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Blachman BA, Pugh KR, Fulbright RK, Skudlarski P, et al. Development of left occipitotemporal systems for skilled reading in children after a phonologically-based intervention. *Biol Psychiatry*. 2004;55:926–33.
- Hoeft F, McCandliss BD, Black JM, Gantman A, Zakerani N, Hulme C, et al. Neural systems predicting long-term outcome in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:361–6.
- Deniz Can D, Richards T, Kuhl PK. Early gray-matter and white-matter concentration in infancy predict later language skills: a whole brain voxel-based morphometry study. *Brain Lang*. 2013;124:34–44.
- Rueckl JG, Paz-Alonso PM, Molfese PJ, Kuo WJ, Bick A, Frost SJ, et al. Universal brain signature of proficient reading: evidence from four contrasting languages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:15510–5.
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fulbright RK, Skudlarski P, et al. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry*. 2002;52:101–10.
- Devlin JT, Jamison HL, Gonnerman LM, Matthews PM. The role of the posterior fusiform gyrus in reading. *J Cogn Neurosci*. 2006;18:911–22.
- Gabrieli JD, Ghosh SS, Whitfield-Gabrieli S. Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience. *Neuron*. 2015;85:11–26.
- Hoeft F, Ueno T, Reiss AL, Meyler A, Whitfield-Gabrieli S, Glover GH, et al. Prediction of children's reading skills using behavioral, functional, and structural neuroimaging measures. *Behav Neurosci*. 2007;121:602–13.
- Bandettini PA. Twenty years of functional MRI: the science and the stories. *Neuroimage*. 2012;62:575–88.
- Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2004.

16. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 2001;412:150–7.
17. Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. 2008;453:869–78.
18. Beaulieu C, Plewes C, Paulson LA, Roy D, Snook L, Concha L, et al. Imaging brain connectivity in children with diverse reading ability. *Neuroimage*. 2005;25:1266–71.
19. Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME, et al. Microstructure of temporoparietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*. 2000;25:493–500.
20. Myers CA, Vandermosten M, Farris EA, Hancock R, Gimeñez P, Black JM, et al. White matter morphometric changes uniquely predict children's reading acquisition. *Psychol Sci*. 2014;25:1870–83.
21. Keller TA, Just MA. Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of poor readers. *Neuron*. 2009;64:624–31.
22. Molfese DL. Predicting dyslexia at 8 years of age using neonatal brain responses. *Brain Lang*. 2000;72:238–45.
23. Mencl WE, Frost S, Pugh KR. Tools for multimodal imaging. In: McCardle P, Pugh KR, editors. *How children learn to read: current issues and new directions in the integration of cognition, neurobiology, and genetics of reading and dyslexia*. New York: Psychology Press; 2009. p. 87–98.
24. National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Committee on Integrating the Science of Early Childhood Development. In: Shonkoff JP, Phillips DA, editors. *From neurons to neighborhoods: the science of early childhood development*. Washington, DC: National Academies Press; 2000.
25. Beddington J, Cooper CL, Field J, Goswami U, Huppert FA, Jenkins R, et al. The mental wealth of nations. *Nature*. 2008;455:1057–60.
26. Hoff E. The specificity of environmental influence: socioeconomic status affects early vocabulary development via maternal speech. *Child Dev*. 2003;74:1368–78.
27. Hoff E, Tian C. Socioeconomic status and cultural influences on language. *J Commun Disord*. 2005;38:271–8.
28. Noble KG, Houston SM, Brito NH, Bartsch H, Kan E, Kuperman JM, et al. Family income, parental education and brain structure in children and adolescents. *Nat Neurosci*. 2015;18:773–8.
29. Buchweitz A, Mason RA, Tomitch LM, Just MA. Brain activation for reading and listening comprehension: an fMRI study of modality effects and individual differences in language comprehension. *Psychol Neurosci*. 2009;2:111–23.
30. Michael EB, Keller TA, Carpenter PA, Just MA. fMRI investigation of sentence comprehension by eye and by ear: modality fingerprints on cognitive processes. *Hum Brain Mapp*. 2001;13:239–52.
31. Shaywitz S. *Overcoming dyslexia: a new and complete science-based program for reading problems at any level*. New York: Vintage Books; 2008.
32. Shaywitz SE, Shaywitz BA. Paying attention to reading: the neurobiology of reading and dyslexia. *Dev Psychopathol*. 2008;20:1329–49.
33. Kovelman I, Norton ES, Christodoulou JA, Gaab N, Lieberman DA, Triantafyllou C, et al. Brain basis of phonological awareness for spoken language in children and its disruption in dyslexia. *Cereb Cortex*. 2012;22:754–64.
34. Preston JL, Frost SJ, Mencl WE, Fulbright RK, Landi N, Grigorenko E, et al. Early and late talkers: school-age language, literacy and neurolinguistic differences. *Brain*. 2010;133:2185–95.
35. Ullman MT, Pierpont EI. Specific language impairment is not specific to language: the procedural deficit hypothesis. *Cortex*. 2005;41:399–433.
36. Ullman MT, Corkin S, Coppola M, Hickok G, Growdon JH, Koroshetz WJ, et al. A neural dissociation within language: evidence that the mental dictionary is part of declarative memory and that grammatical rules are processed by the procedural system. *J Cogn Neurosci*. 1997;9:266–76.
37. Morais J, Cary L, Alegria J, Bertelson P. Does awareness of speech as a sequence of phones arise spontaneously? *Cognition*. 1979;7:323–31.
38. Castro-Caldas A, Petersson KM, Reis A, Stone-Elander S, Ingvar M. The illiterate brain. Learning to read and write during childhood influences the functional organization of the adult brain. *Brain*. 1998;121:1053–63.
39. Reis A, Castro-Caldas A. Illiteracy: a cause for biased cognitive development. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997;3:444–50.
40. Pegado F, Nakamura K, Braga LW, Ventura P, Nunes Filho G, Pallier C, et al. Literacy breaks mirror invariance for visual stimuli: a behavioral study with adult illiterates. *J Exp Psychol Gen*. 2014;143:887–94.
41. Cohen L, Dehaene S, Naccache L, Lehéricy S, Dehaene-Lambertz G, Hénaff MA, et al. The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain*. 2000;123:291–307.
42. Dehaene S, Cohen L. The unique role of the visual word form area in reading. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:254–62.
43. Dehaene S. *Reading in the brain: the new science of how we read*. New York: Penguin Books; 2009.
44. Dehaene S, Pegado F, Braga LW, Ventura P, Nunes Filho G, Jobert A, et al. How learning to read changes the cortical networks for vision and language. *Science*. 2010;330:1359–64.
45. Cohen L, Lehéricy S, Chochon F, Lemer C, Rivaud S, Dehaene S. Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain*. 2002;125:1054–69.
46. Meyler A, Keller TA, Cherkassky VL, Lee D, Hoeft F, Whitfield-Gabrieli S, et al. Brain activation during sentence comprehension among good and poor readers. *Cereb Cortex*. 2007;17:2780–7.
47. Maurer U, Schulz E, Brem S, der Mark SV, Bucher K, Martin E, et al. The development of print tuning in children with dyslexia: evidence from longitudinal ERP data supported by fMRI. *Neuroimage*. 2011;57:714–22.
48. Mitchell TM. Computer science. Mining our reality. *Science*. 2009;326:1644–5.
49. Buchweitz A, Shinkareva SV, Mason RA, Mitchell TM, Just MA. Identifying bilingual semantic neural representations across languages. *Brain Lang*. 2012;120:282–9.
50. Just MA, Cherkassky VL, Buchweitz A, Keller TA, Mitchell TM. Identifying autism from neural representations of social interactions: neurocognitive markers of autism. *PLOS ONE*. 2014;9:e113879.
51. Shinkareva SV, Mason RA, Malave VL, Wang W, Mitchell TM, Just MA. Using FMRI brain activation to identify cognitive states associated with perception of tools and dwellings. *PLOS ONE*. 2008;3:e1394.
52. Kassam KS, Markey AR, Cherkassky VL, Loewenstein G, Just MA. Identifying emotions on the basis of neural activation. *PLOS ONE*. 2013;8:e66032.
53. Chang KM, Mitchell T, Just MA. Quantitative modeling of the neural representation of objects: how semantic feature norms can account for fMRI activation. *Neuroimage*. 2011;56:716–27.
54. Mitchell TM, Shinkareva SV, Carlson A, Chang KM, Malave VL, Mason RA, et al. Predicting human brain activity associated with the meanings of nouns. *Science*. 2008;320:1191–5.
55. Bauer AJ, Just MA. Monitoring the growth of the neural representations of new animal concepts. *Hum Brain Mapp*. 2015;36:3213–26.